

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61J		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/49988 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. August 2000 (31.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01249 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Februar 2000 (16.02.00) (30) Prioritätsdaten: PI 99 00627 23. Februar 1999 (23.02.99) MY 199 40 713.4 26. August 1999 (26.08.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLADDERS, Heinrich [DE/DE]; Ludwig-Wolker-Str. 30, D-45468 Muelheim (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse 1, D-55411 Bingen am Rhein (DE). HOCHRAINER, Dieter [AT/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4a, D-55411 Bingen am Rhein (DE). EICHER, Joachim [DE/DE]; Gustav-Korthen-Allee 24, D-44227 Dortmund (DE). HAUSMANN, Matthias [DE/DE]; Schwerter Str. 306, D-44287 Dortmund (DE). WUTTKE, Gilbert [DE/DE]; Am Hochweg 100, D-44149 Dortmund (DE). SCHYRA, Michael [DE/DE]; Giselastrasse 35, D-42111 Wuppertal (DE). FIOL, Andreas [DE/DE]; Zanellastr. 51, D-42287		(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter, Boehringer Ingelheim GmbH, B Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: CARTRIDGE FOR A LIQUID (54) Bezeichnung: KARTUSCHE FÜR EINE FLÜSSIGKEIT (57) Abstract A practically diffusion-tight container which is capable of being stored over long periods of time and with which the liquid does not come into contact with the ambient air is required for withdrawing a liquid in a dosed manner out of the same over a duration of several months. The inventive cartridge is a container which is comprised of three shells and which can consist of a collapsible bag containing the liquid, of a dimensionally stabile container, and of a stiff metal shell. The cartridge can be detachably connected to a withdrawing device. The cartridge can be provided with a micro-opening with which the time for the pressure compensation between the cartridge and the surroundings can be adjusted. The cartridge is suited for aqueous and alcoholic liquids which contain a pharmacologically active ingredient. The liquid in the cartridge is protected against external influences. The cartridge can be used in an atomizer for generating an aerosol which can be inhaled and which is provided for treating illnesses. (57) Zusammenfassung Zum dosierten Entnehmen einer Flüssigkeit während mehrerer Monate aus einem Behälter, der über lange Zeit lagerfähig ist, ist ein praktisch diffusionsdichter Behälter erforderlich, bei dem die Flüssigkeit mit der Umgebungsluft nicht in Berührung kommt. Die erfindungsgemäße Kartusche ist ein dreischaliger Behälter, der aus einem die Flüssigkeit enthaltenden kollabierbaren Beutel, einem formstabilen Behälter und einer steifen Metallhülse bestehen kann. Die Kartusche kann mit einem Entnahmegesetz lösbar verbunden werden. Die Kartusche kann mit einer Mikroöffnung versehen sein, mit der die Zeit für den Druckausgleich zwischen Kartusche und Umgebung einstellbar ist. Die Kartusche ist für wässrige und für alkoholische Flüssigkeiten geeignet, die einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff enthalten. Die Flüssigkeit in der Kartusche ist gegen äußere Einflüsse geschützt. Die Kartusche kann in einem Zerstäuber für die Erzeugung eines inhalierbaren Aerosols zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden.			

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Kartusche für eine Flüssigkeit

Die Erfindung betrifft eine an ein Entnahmeggerät anschließbare Kartusche für eine Flüssigkeit. Das Entnahmeggerät umfaßt ein die Kartusche aufnehmendes oberes Geräteteil und ein über die angeschlossene Kartusche aufschiebbares unteres Geräteteil. Das obere Geräteteil ist mit einem Anschlußteil für die Kartusche und mit einem Entnahmestutzen zum Entnehmen der Flüssigkeit versehen.

Flüssigkeiten im Sinne der vorliegenden Erfindung können Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein. Bevorzugt sind Flüssigkeiten, die eine Wirksubstanz enthalten. Wirksubstanzen können pharmakologisch aktive Wirkstoffe zur Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers oder Wirkstoffe zur Diagnose oder kosmetischen Anwendung sein.

Die Erfindung bezweckt, eine wirtschaftlich herstellbare derartige Kartusche an spezielle Forderungen anzupassen.

Es sind unterschiedliche gattungsgemäße dünnwandige Behälter für eine Flüssigkeit bekannt, die bei flüchtigen Bestandteilen der Flüssigkeit nicht diffusionsdicht sind. In diesem Fall geht ein Teil der Flüssigkeit durch Diffusion verloren, und die Konzentration von Bestandteilen der Flüssigkeit verändert sich in gegebenenfalls unzulässiger Weise. Derartige Behälter sind für eine relativ kurze Lagerzeit geeignet. Bei anderen gattungsgemäßen Behältern treten nicht annehmbare Veränderungen der Flüssigkeit durch Diffusion oder Luftereinwirkung vor und während der Verwendungsdauer auf. Besonders bei Behältern für eine Flüssigkeit, die medizinische Wirkstoffe enthält, sind verschärfte Forderungen zu erfüllen, um nicht annehmbare Qualitätseinbußen des Arzneimittels zu vermeiden.

Damit stellt sich die Aufgabe, eine auch in großer Stückzahl wirtschaftlich herstellbare Kartusche für eine Flüssigkeit zu entwickeln, die im befüllten Zustand über lange Zeit auch unter erschwerten Bedingungen lagerfähig ist. Die Flüssigkeit soll leicht entnehmbar sein und keinen Kontakt zur Umgebung haben. Weiter soll die Kartusche an ein Entnahmeggerät möglichst einfach und austauschbar anzuschließen sein; sie soll auch von ungeübten Personen zuverlässig handhabbar sein. Die Kartusche soll auch für eine Flüssigkeit, die medizinische

Wirkstoffe enthält, geeignet sein und die dabei vorliegenden verschärften Bedingungen erfüllen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Kartusche, die an ein Entnahme-
5 gerät anschließbar ist. Das Entnahmegerät umfaßt ein die Kartusche aufnehmendes oberes
Geräteteil und ein über die angeschlossene Kartusche aufschiebbares unteres Geräteteil. Das
obere Geräteteil ist mit einem Anschlußteil für die Kartusche und mit einem Entnahmestutzen
zum Entnehmen der Flüssigkeit versehen. Die Kartusche kann als dreischaliger Behälter
ausgebildet sein, der aus einer äußeren steifen Hülse, einem in der Hülse befindlichen
10 formstabilen Behälter und einem im formstabilen Behälter angeordneten kollabierbaren Beutel
besteht, der die Flüssigkeit enthält. Die steife Hülse kann einen Boden haben, der mit einer
Öffnung versehen sein kann. Der formstabile Behälter kann ebenfalls eine Öffnung haben und
mit einem Stopfen verschlossen sein, der mit einem Eintauchstutzen versehen ist. Der Stopfen
kann eine dicht schließende zentrierte Führung für den Entnahmestutzen bilden. Der Stopfen
15 kann mit dem formstabilen Behälter durch die steife Hülse unlösbar verbunden sein. Die
Kartusche kann mit dem Anschlußteil am oberen Geräteteil des Entnahmegerätes lösbar
verbunden sein.

Die Verbindung zwischen Kartusche und Anschlußteil kann als Steckverbindung, als
Schraubverbindung oder als Bajonettverbindung ausgeführt sein. Diese Verbindung kann
20 bevorzugt eine lösbare Verbindung sein. Gegebenenfalls kann sie als schwer lösbare oder als
unlösbare Verbindung ausgeführt sein.

Der Stopfen kann bevorzugt aus einem thermoplastischen Kunststoff bestehen und kann
mit dem formstabilen Behälter kraft- und formschlüssig mittels einer Schnappverbindung
verbunden sein. Weiter kann der Stopfen mit dem formstabilen Behälter aus thermo-
25 plastischem Kunststoff stoffschlüssig unlösbar verschweißt sein. Der Stopfen kann im
Eintauchstutzen mit einer trichterförmigen zentrierten Führung für den Entnahmestutzen
versehen sein. Die Führung kann mit Führungsrippen versehen sein. Der Stopfen kann den
Entnahmestutzen dicht umschließen und als Preßpassung für den Entnahmestutzen ausgebildet
sein. Es kann zweckmäßig sein, das dem Innenraum des kollabierbaren Beutels zugewandte
30 Ende des Eintauchstutzens mit einer Membran zu verschließen, die gegen die Achse des
Eintauchstutzens geneigt angebracht sein kann, und die beim Einführen des Entnahmestutzens
in die Kartusche durchstoßen werden kann. Diese Membran verhindert das Austreten der
Flüssigkeit in den Eintauchstutzen während der Lagerung der Kartusche.

Zwischen der Oberkante des formstabilen Behälters und der Innenseite des Stopfens kann
35 eine Dichtscheibe liegen, die mit Dichtwülsten versehen sein kann. Die Innenseite des Stopfens
kann mit einer Dichtlippe oder mit mehreren Dichtlippen versehen sein, die in die Dichtscheibe

auf der Oberkante des formstabilen Behälters eingedrückt sind.

Die steife Hülse ist - abgesehen von ihrer Öffnung - diffusionsdicht gegen Gase und Flüssigkeiten. Diese Hülse kann eine einstückige tiefgezogene Metallhülse, bevorzugt aus Aluminium, sein. Ferner kann die steife Hülse zweistückig ausgebildet sein; dann werden die
5 beiden Hülsenteile über Dichtelemente, durch Schweißen oder durch Kleben miteinander verbunden und gegeneinander abgedichtet. Weiter kann die steife Hülse aus einem Kunststoff bestehen, bevorzugt aus einem Thermoplasten.

Die steife Hülse kann am Rand ihres Bodens eine vorspringende Wulst haben. Der Boden kann mit einer Vertiefung versehen sein, die als nach innen gestülpter Bereich des
10 Bodens zentral angeordnet sein kann.

Die steife Hülse hat bevorzugt im Mittelpunkt des Bodens eine Öffnung, die als Bohrung ausgeführt sein kann. Zusätzlich kann in der Vertiefung des Hülsenbodens ein bevorzugt aus Kunststoff bestehender Einsatz angebracht sein, der eine Öffnung in Form einer Mikroöffnung enthält, die mit der Öffnung im Boden der steifen Hülse in Verbindung steht. Innerhalb des
15 Einsatzes kann vor der Mikroöffnung ein Filter angebracht sein.

Die Öffnung im Boden der steifen Hülse kann bei kreisförmigem Querschnitt einen Durchmesser von 0,1 mm bis 5 mm haben. Die Mikroöffnung im Einsatz hat bei kreisförmigem Querschnitt einen Durchmesser von 10 µm bis 500 µm und eine Länge von 100 µm bis 5000 µm. Die Mikroöffnung ermöglicht, die Zeit für den Druckausgleich zwischen dem
20 Innenraum der Kartusche und ihrer Umgebung auf einen gewünschten Wert einzustellen.

Die steife Hülse aus Metall kann in der Nähe ihres offenen Endes mit einer umlaufenden Sicke versehen sein, die den Stopfen kraft- und formschlüssig umschließt. Die steife Hülse aus thermoplastischem Kunststoff kann mit dem Stopfen stoffschlüssig verschweißt sein. Weiter kann die steife Hülse in ihrem oberen Teil mit einer umlaufenden nach außen offenen Rille
25 versehen sein, die die Unterkante des Stopfens umschließt. Die steife Hülse kann an ihrem offenen Ende eine Umbördelung haben, die die Oberkante des Stopfens umschließt.

Die steife Hülse kann mit mehreren in das Innere der Hülse ragenden Nocken versehen sein, die den formstabilen Behälter innerhalb der steifen Hülse reibschlüssig abstützen. Bevorzugt werden drei Nocken im mittleren bis unteren Bereich der steifen Hülse angebracht,
30 die in einer Ebene liegen, die senkrecht auf der Hülsenachse steht. Bei einer steifen Hülse aus Metall können diese Nocken beim Bördeln des offenen Endes der steifen Hülse angebracht werden.

Die Kartusche kann im Bereich des Stopfens mit einer - gegebenenfalls diffusionsdichten - Siegelfolie versiegelt sein, die das offene Ende des Eintauchstutzens verschließt. Die
35 Außenseite des Hülsenbodens kann ebenfalls mit einer - gegebenenfalls diffusionsdichten - Siegelfolie versiegelt sein, die die Bodenöffnung oder den Einsatz im Hülsenboden abdeckt.

Beide Siegelfolien verhindern das Eindringen von Schmutz in die darunter liegenden Öffnungen und die Diffusion von Bestandteilen der Flüssigkeit während der Lagerzeit der Kartusche. Beide Siegelfolien werden erst unmittelbar vor dem ersten bestimmungsgemäßen Gebrauch der Kartusche abgelöst oder durchstoßen.

5 Die lösbare Verbindung zwischen Kartusche und Anschlußteil des Entnahmegerätes kann eine Steckverbindung sein, bei der das Anschlußteil mit mehreren Schnapphaken versehen ist, die in die umlaufende Rille im Oberteil der steifen Hülse eingreifen, nachdem die Kartusche in das Entnahmegerät eingeschoben worden ist. Die Steckverbindung läßt sich vorteilhaft auch für andere gattungsgemäße Behälter verwenden, wobei der formstabile Behälter oder der Stopfen
10 eine Rille enthält, in die die Schnapphaken eingreifen.

Schnapphaken aus Kunststoff können mit einem metallischen Federelement versehen sein, das die Federeigenschaft der Schnapphaken über lange Zeit und bei erhöhter Temperatur aufrechterhält.

Im mittleren Bereich der Siegelfolie auf der Außenseite des Hülsenbodens kann ein von
15 der Siegelfolie bedeckter freier Raum vorhanden sein. Auf der Innenseite des Bodens des unteren Geräteteils kann eine starre oder federnde Anstechvorrichtung angebracht sein, die die auf der Unterseite des Hülsenbodens angebrachte Siegelfolie vor dem ersten Entnehmen eines Teils der Flüssigkeit aus der Kartusche durchsticht. Damit wird die Öffnung im Hülsenboden oder die Mikroöffnung im Einsatz freigegeben und der Eintritt von Luft in den Innenraum der
20 Kartusche ermöglicht.

Zum Herausziehen einer verbrauchten Kartusche aus dem Entnahmegerät kann gegebenenfalls eine Abziehhilfe benutzt werden, die unter die Wulst am Boden der steifen Hülse geschoben wird, wodurch das Herausziehen der Kartusche erleichtert wird.

25 Vor dem Anschließen der Kartusche an das Entnahmegerät werden die Siegelfolien auf dem Stopfen und auf dem Boden der Kartusche abgelöst, oder diese Siegelfolien werden beim Anschließen der Kartusche an das Entnahmegerät durchstoßen. Ein zwischen dem Innern der Kartusche und der Umgebung der Kartusche gegebenenfalls vorhandener Druckunterschied gleicht sich durch die Öffnung im Boden der steifen Hülse aus.

30 Beim Entnehmen einer Flüssigkeitsmenge aus der an das Entnahmegerät angeschlossenen Kartusche zieht sich der kollabierbare Beutel zusammen, und sein Volumen verkleinert sich um das Volumen der entnommenen Flüssigkeitsmenge. Dadurch entsteht ein Unterdruck im Gasraum der Kartusche (das ist der freie Raum zwischen der Außenseite des kollabierbaren Beutels und der Innenseite der steifen Hülse) im Vergleich zum Druck in der Umgebung der
35 Kartusche. Dieser Druckunterschied gleicht sich in relativ kurzer Zeit aus, wenn die steife Hülse dünnwandig ist und mit einer Bohrung im Bereich von 0,1 mm bis 5 mm versehen ist.

Falls die Kartusche im Boden der steifen Hülse mit einem Einsatz versehen ist, der eine Mikroöffnung enthält, läßt sich die Zeit für den Druckausgleich zwischen dem Gasraum in der Kartusche und der Umgebung einstellen. Zum Beispiel läßt sich bei einem Volumen von 3 Millilitern des Gasraums in der Kartusche und einem Druckunterschied von 20 hPa (20 mbar) zwischen der Umgebung der Kartusche und dem Gasraum in der Kartusche bei einer kreisförmigen Mikroöffnung mit einer Länge von 200 µm und einem Durchmesser von 80 µm bis 50 µm eine Halbwertszeit für den Druckausgleich von 2 Stunden bis 13 Stunden erreichen.

Bei einer Druckausgleichszeit, die an den bestimmungsgemäßen zeitlichen Abstand zwischen zwei Entnahmevorgängen aus der Kartusche angepaßt ist, wird die Diffusion von Bestandteilen der Flüssigkeit aus dem kollabierbaren Beutel erschwert.

Die erfindungsgemäße Kartusche kann beispielsweise eine Länge von 55 mm und einen Durchmesser von 17 mm haben. Der Stopfen kann einen Eintauchstutzen haben, dessen Innendurchmesser auf einem Entnahmestutzen mit einem Außendurchmesser von 2 mm einen festen Preßsitz ergibt.

Die erfindungsgemäße Kartusche kann in einem Zerstäuber eingesetzt werden, wie er in den Figuren 6a und 6b in WO - 97/12687 dargestellt ist. Die Kartusche (1) der vorliegenden Erfindung entspricht dem Vorratsbehälter (71) in den Figuren 6a und 6b, das als Anschlußteil (2) ausgebildete Sprungstück des Sperrspannwerkes entspricht dem Sprungstück (56), und das untere Geräteteil (3) entspricht dem unteren Gehäuseteil (70).

Die Kartusche kann eine wässrige oder alkoholische Flüssigkeit enthalten.

Bei einer wässrigen Flüssigkeit können der formstabile Behälter und der Stopfen aus Polypropylen bestehen. Der kollabierbare Beutel kann aus Polyethylen bestehen. Die steife Hülse kann aus Kunststoff, bevorzugt aus Polypropylen bestehen. Die Öffnung im Boden der steifen Hülse kann eine Bohrung sein. Der Stopfen für den formstabilen Behälter kann mit einem Eintauchstutzen versehen sein, der an seinem dem Innenraum zugewandten Ende mit einer gegen die Achse des Eintauchstutzens geneigten Membran verschlossen sein kann. Der Eintauchstutzen kann eine Preßpassung für den Entnahmestutzen enthalten. Der Stopfen kann mit dem formstabilen Behälter durch eine Schnappverbindung verbunden sein. Die lösbare Steckverbindung zwischen Kartusche und Anschlußteil des Entnahmegerätes kann eine Schnappverbindung sein, bei der die Schnapphaken im Anschlußteil des Entnahmegerätes in die umlaufende Rille im oberen Bereich der Kartusche eingreifen. Die Innenseite des Bodens des aufgesteckten unteren Geräteteils kann mit einer federnden Anstechvorrichtung für die Siegelfolie auf der Unterseite des Hülsenbodens versehen sein.

Bei einer alkoholischen Flüssigkeit können der formstabile Behälter und der Stopfen aus

Polypropylen bestehen. Der kollabierbare Beutel kann aus Polyethylen bestehen. Die steife Hülse kann aus Metall, bevorzugt aus Aluminium, bestehen. In der Vertiefung im Boden der steifen Hülse kann eine Einsatz mit einer Mikroöffnung angebracht sein, die mit der Bohrung im Hülsenboden in Verbindung steht. Der mit einem Eintauchstutzen versehene Stopfen für den formstabilen Behälter kann an seinem dem Innenraum zugewandten Ende mit einer gegen die Achse des Eintauchstutzens geneigten Membran verschlossen sein. Der Eintauchstutzen kann mit einer als Preßpassung ausgebildeten dicht schließenden zentrierten Führung für den Entnahmestutzen versehen sein. Der Stopfen kann mit dem formstabilen Behälter mittels der steifen Hülse unlösbar verbunden sein. Die lösbare Steckverbindung zwischen Kartusche und Anschlußteil des Entnahmegerätes kann eine Schnappverbindung sein, bei der die Schnapphaken im Anschlußteil des Entnahmegerätes in die umlaufende Rille im oberen Bereich der Kartusche eingreifen. Die Innenseite des Bodens des aufgesteckten unteren Geräteteils kann mit einer federnden Anstechvorrichtung für die Siegelfolie auf der Unterseite des Hülsenbodens versehen sein.

Die erfindungsgemäße Kartusche kann mit einer medizinischen Flüssigkeit gefüllt sein, die zum Beispiel einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff sowie beispielsweise Wasser, Ethanol oder deren Mischungen enthält.

In WO - 98/27959 werden stabilisierte wässrige Arzneimittelzubereitungen zum Herstellen von treibgasfreien Aerosolen für die Inhalation beschrieben. Auf die dort beanspruchten und in den Beispielen angegebenen Formulierungen wird Bezug genommen.

Geeignete Arzneimittel-Zubereitungen in ethanolischer Lösung sind beispielsweise in WO - 97/01329 angegeben, insbesondere wird auf die dort genannten Wirkstoffe (siehe dort die Seiten 2 und 3) sowie die dort beanspruchten stabilisierten Formulierungen Bezug genommen.

Als medizinische Wirkstoffe können Berotec (Fenoterol-Hydrobromid; 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-ethyl]-amino]-ethanol-hydrobromid), Atrovent (Ipratropiumbromid), Berodual (Kombination aus Fenoterol-Hydrobromid und Ipratropiumbromid), Salbutamol, Salbutamolsulfat, Combivent, Oxivent (Oxitropium-bromid), Ba 679 (Tiotropiumbromid), BEA 2108 (Di-(2-thienyl)-glykolsäuretropenolester), Flunisolid, Budesonid, Beclomethason und andere verwendet werden.

Die erfindungsgemäße Kartusche hat folgende Vorteile:

- Die Konzentration der in der versiegelten Kartusche enthaltenen medizinischen Flüssigkeit verändert sich auch bei mehrjähriger Lagerzeit und bei erhöhter Lagertemperatur nur in einem tolerierbaren Ausmaß.

- Der Inhalt der Kartusche ist gegen Verunreinigungen sehr wirksam geschützt.
- Die in das Entnahmegerät eingesteckte Kartusche kann über mehrere Monate verwendet werden.
- Die Halbwertszeit für den Druckausgleich ist durch die Form der Mikroöffnung einstellbar.
- 5 • Die Kartusche kann in medizinisch einwandfreier Form hergestellt werden.
- Der unveränderte Originalzustand der Kartusche und ihres Inhalts läßt sich innerhalb der angegebenen Verwendbarkeitsdauer an den unversehrten Siegelfolien einwandfrei erkennen.
- Die Kartusche hat eine große Funktionssicherheit; Fehlbedienungen werden unterbunden.
- Die Kartusche wird im Entnahmegerät sicher gehalten.
- 10 • Die fest verschlossene Kartusche ist kindersicher und erschwert Manipulationen am Inhalt.
- Die leere Kartusche läßt sich wegen der Wulst am Boden der steifen Hülse auf einfache Weise aus dem Entnahmegerät herausziehen.

Die erfindungsgemäße Kartusche, die eine medizinische Flüssigkeit enthält, kann zum
15 Erzeugen eines inhalierbaren Aerosols mittels eines Zerstäubers verwendet werden. Das Aerosol kann zum Behandeln von Krankheiten dienen.

Die erfindungsgemäße Kartusche wird an Hand der Figuren weiter erläutert.

Figur 1 zeigt die Kartusche (1), das Anschlußteil (2) des Entnahmegerätes und das untere
20 Geräteteil (3), das über die angeschlossene Kartusche geschoben wird. Die steife Hülse (4) enthält den formstabilen Behälter (5) mit dem kollabierbaren Beutel (6). Der formstabile Behälter ist mit dem Stopfen (7) und der Schnappverbindung (8) verschlossen. Zwischen der Oberkante des formstabilen Behälters und der Unterseite des Stopfens liegt die Dichtscheibe (9), in die die Dichtlippe (10) eingedrückt ist. Die steife Hülse enthält die umlaufende Rille (11), an der die Unterkante des Stopfens anliegt. Die umlaufende Sicke (12) in der steifen Hülse ist in den Stopfen eingedrückt. Der Stopfen wird an seiner Oberseite von der Umbördelung (13) des oberen Endes der steifen Hülse gehalten. Im formstabilen Behälter (5) ist die Öffnung (14) angebracht.

Das Anschlußteil des Entnahmegerätes enthält den Entnahmestutzen (15), der die Siegel-
30 folie (16) auf der Oberseite des Stopfens bereits durchstoßen hat und in den Eintauchstutzen (17) eingedrungen ist. Beim weiteren Aufschieben der Kartusche auf den Entnahmestutzen durchdringt dieser den Bereich (17a) der Preßpassung und durchstößt die geneigte Membran (18) am Ende des Eintauchstutzens. Die Schnapphaken (19) am Anschlußteil (2) des Entnahmegerätes greifen von außen in die umlaufende Rille (11) in der steifen Hülse ein.

35 Die steife Hülse ist an ihrem Bodenrand mit der vorspringenden Wulst (20) versehen. In der Mitte der Vertiefung in Form des nach innen gestülpten Bereiches (21) befindet sich die Öffnung (22) in der steifen Hülse. Der Boden der steifen Hülse ist mit der Siegelfolie (23)

bedeckt. Zwischen der Siegelfolie und dem nach innen gewölbten Bereich befindet sich der freie Raum (24). Auf der Innenseite des unteren Geräteteils (3) ist die federnde Anstechvorrichtung (25) angebracht.

Figur 2 zeigt die auf den Entnahmestutzen vollständig aufgeschobene und an das Anschlußteil (2) angeschlossene Kartusche (1). Die Membran am Ende des Eintauchstutzens ist durchstoßen, und die Schnapphaken (19) greifen in die umlaufende Rille am oberen Ende der steifen Hülse ein. Der Stopfen (7) ist mit Führungsrippen (7a) versehen. Im Bereich (17a) besteht die Preßpassung zwischen dem Entnahmestutzen und dem Stopfen. In der Vertiefung in Form des nach innen gestülpten Bereichs des Hülsenbodens ist der Einsatz (26) angebracht.

Die steife Hülse (4) ist in ihrem mittleren Bereich mit Nocken (4 a) versehen, die in einer Ebene liegen, die senkrecht zur Hülsenachse steht. Diese Nocken stützen den formstabilen Behälter.

Figur 3 a zeigt das Ende der steifen Hülse (4), das Ende des unteren Geräteteils (3) und den Einsatz (26) in vergrößerter Darstellung. Der Einsatz enthält die Mikroöffnung (27), die mit der Öffnung (28) im Boden der steifen Hülse in Verbindung steht. Vor der Mikroöffnung befindet sich das Filter (29). Der Boden der steifen Hülse ist mit der Siegelfolie (23) bedeckt.

In Figur 3 b ist der Zustand dargestellt, bei dem die Anstechvorrichtung (25) die Siegelfolie (23) durchstoßen hat.

In Figur 4 a ist ein Querschnitt durch die Abziehhilfe (30) dargestellt, die auf die Kartusche (1) aufgesteckt ist und die steife Hülse hinter der Wulst (20) eingedrückt hat. Die Kartusche ist in die Abziehhilfe eingeklemmt und kann mittels der Abziehhilfe um die Achse der Kartusche gedreht und aus dem Entnahmegerät herausgezogen werden.

Figur 4 b zeigt die aufgesteckte Abziehhilfe (30) in der Ansicht von der Oberseite sowie die steife Hülse (4) im Querschnitt. Die Abziehhilfe enthält eine Aussparung mit einem zentral angeordneten Bereich, dessen Durchmesser mit dem Außendurchmesser der steifen Hülse (4) im wesentlichen übereinstimmt und der kleiner ist als der Durchmesser der Wulst (20). Der zentrale Bereich der Aussparung geht in eine erweiterte Aussparung (31) über, damit die Abziehhilfe auf das Ende der Kartusche leicht aufgesteckt werden kann. Der Durchmesser des zentralen Bereiches der Aussparung ist an zwei einander diametral gegenüberliegenden Stellen (32) und (33) verkleinert, und der Kreisbogen der Aussparung ist abgeflacht. An diesen Stellen wird die steife Hülse der Kartusche beim Aufschieben der Abziehhilfe zusammengedrückt und eine stramme Verbindung der Abziehhilfe mit der Kartusche hergestellt.

Patentansprüche

1 Kartusche für eine Flüssigkeit, die an ein Entnahmegerät anschließbar ist, das ein die Kartusche aufnehmendes oberes Geräteteil und ein über die angeschlossene Kartusche auf-
5 schiebbares unteres Geräteteil umfaßt, und das obere Geräteteil mit einem Anschlußteil für die Kartusche und mit einem Entnahmestutzen zum Entnehmen der Flüssigkeit versehen ist, wobei

- die Kartusche (1) ein dreischaliger Behälter ist und aus einer äußeren steifen Hülse (4), einem in der Hülse befindlichen formstabilen Behälter (5) und einem im formstabilen
10 Behälter angeordneten kollabierbaren Beutel (6) besteht, der die Flüssigkeit enthält, und
- die steife Hülse einen Boden hat, der mit einer Öffnung (22) versehen ist, und
- der formstabile Behälter mit einer Öffnung (14) versehen ist und mit einem Stopfen (7) verschlossen ist, und
- der Stopfen mit einem Eintauchstutzen (17) versehen ist, der eine dicht schließende
15 zentrierte Führung für den Entnahmestutzen bildet, und
- der Stopfen mit dem formstabilen Behälter durch die Hülse (4) unlösbar verbunden ist, und
- die Kartusche (1) mit dem Anschlußteil (2) am oberen Geräteteil lösbar verbunden ist.

20 2 Kartusche nach Anspruch 1, wobei

- die Kartusche (1) mit dem Anschlußteil (2) mittels einer Steckverbindung lösbar verbunden ist.

3 Kartusche nach Anspruch 1, wobei

- die Kartusche (1) mit dem Anschlußteil (2) mittels einer Schraubverbindung oder einer
25 Bajonettverbindung lösbar verbunden ist.

4 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 3, wobei

- der Stopfen (7), bevorzugt aus einem thermoplastischen Kunststoff, mit dem form-
30 stabilen Behälter (5) kraft- und formschlüssig mittels einer Schnappverbindung (8) verbunden ist.

5 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 3, wobei

- der Stopfen (7) aus einem thermoplastischen Kunststoff mit dem formstabile Behälter
35 (5) aus einem thermoplastischen Kunststoff stoffschlüssig mittels einer Schweiß-
verbindung unlösbar verbunden ist.

- 6 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 5, wobei
- der Stopfen (7) im Eintauchstutzen (17) mit einer trichterförmigen zentrierten Führung versehen ist, die gegebenenfalls Führungsrippen (7a) enthält.
- 5 7 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 6, wobei
- der Stopfen (7) als dicht abschließende Führung für den Entnahmestutzen mit einer Preßpassung (17a) versehen ist.
- 8 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 7, wobei
- 10 • der Stopfen (7) am Ende des Eintauchstutzens mit einer Membran (18) versehen ist, die bevorzugt geneigt gegen die Achse des Eintauchstutzens angebracht ist.
- 9 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 8, wobei
- zwischen der Oberkante des formstabilen Behälters und der Innenseite des Stopfens
- 15 eine Dichtscheibe (9) liegt, die gegebenenfalls mit Dichtwülsten versehen ist.
- 10 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 9, wobei
- die Innenseite des Stopfens mit einer Dichtlippe (10) oder mit mehreren Dichtlippen versehen ist.
- 20 11 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 10, wobei
- die steife Hülse (4) - abgesehen von ihrer Öffnung - diffusionsdicht ist.
- 12 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 11, wobei
- 25 • die steife Hülse (4) mit mehreren nach innen ragenden Nocken (4 a) versehen ist.
- 13 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 12, wobei
- die steife Hülse (4) einstückig ausgebildet ist.
- 30 14 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 12, wobei
- die steife Hülse zweistückig ausgebildet ist.
- 15 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 14, wobei
- die steife Hülse (4) eine tiefgezogene Metallhülse ist, bevorzugt aus Aluminium.
- 35 16 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 14, wobei
- die steife Hülse (4) aus einem Kunststoff besteht, bevorzugt aus einem Thermoplasten.

- 17 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 16, wobei
- die steife Hülse (4) an ihrem Boden mit einer vorspringenden Wulst (20) versehen ist.
- 18 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 17, wobei
- die steife Hülse (4) in ihrem Boden eine Vertiefung hat.
- 19 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 18, wobei
- die steife Hülse (4) innerhalb der Vertiefung mit einer Öffnung (22) versehen ist, deren Durchmesser bei kreisförmigem Querschnitt von 0,1 Millimeter bis 5 Millimeter beträgt.
- 20 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 18, wobei
- die steife Hülse (4) innerhalb der Vertiefung mit einem Einsatz (26) versehen ist, der eine Öffnung, bevorzugt in Form einer Mikroöffnung (27), enthält, die mit der Öffnung (28) im Boden der steifen Hülse in Verbindung steht, und die einen Durchmesser bei kreisförmigem Querschnitt von 10 μm bis 500 μm und eine Länge von 100 μm bis 5000 μm hat.
- 21 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 20, wobei
- der Einsatz (26) mit einem Filter (25) vor der Mikroöffnung (27) versehen ist.
- 22 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 21, wobei
- die steife Hülse (4) aus Metall mit mindestens einer umlaufenden Sicke (12) versehen ist, die den Stopfen (4) kraft- und formschlüssig umschließt.
- 23 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 21, wobei
- die steife Hülse (4) aus thermoplastischem Kunststoff mit dem Stopfen (7) mittels einer Schweißverbindung stoffschlüssig verbunden ist.
- 24 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 23, wobei
- die steife Hülse (4) in ihrem oberen Teil mit einer umlaufenden Rille (11) versehen ist, die die Unterkante des Stopfens (7) umschließt.
- 25 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 24, wobei
- die steife Hülse (4) in ihrem oberen Teil mit einer Umbördelung (13) versehen ist, die die Oberkante des Stopfens (7) umschließt.

- 26 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 25, wobei
- die Kartusche im Bereich des Stopfens (4) mit einer - gegebenenfalls diffusionsdichten - Siegelfolie (16) versiegelt ist.
- 5 27 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 26, wobei
- die steife Hülse (4) auf der Außenseite ihres Bodens mit einer - gegebenenfalls diffusionsdichten - Siegelfolie (23) versiegelt ist.
- 28 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 27, wobei
- 10 • im mittleren Bereich der Siegelfolie (23) auf der Außenseite des Bodens der steifen Hülse (4) ein von der Siegelfolie bedeckter freier Raum (24) vorhanden ist.
- 29 Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 28,
- die mittels einer hinter die vorspringende Wulst (20) aufsteckbaren Abziehhilfe (30)
- 15 aus dem Entnahmegesät herausziehbar ist.
- 30 Lösare Verbindung nach Anspruch 1 zwischen Kartusche und Anschlußteil des Entnahmegesätes, wobei
- das Anschlußteil (2) mit Schnapphaken (19) versehen ist, die in die umlaufende Rille (11) im Oberteil der steifen Hülse (4) eingreifen, nachdem die Kartusche in das
- 20 Entnahmegesät eingeschoben worden ist.
- 31 Lösare Verbindung zwischen Kartusche und dem Anschlußteil des Entnahmegesätes, wobei
- das Anschlußteil (2) mit Schnapphaken (19) versehen ist, die in eine umlaufende Rille im Stopfen (7) oder im formstabilen Behälter (5) eingreifen, nachdem der formstabile Behälter in das Entnahmegesät eingeschoben worden ist.
- 25 32 Aufschiebbares unteres Geräteil nach Anspruch 1, wobei
- die Innenseite des Bodens des unteren Geräteils (3) mit einer Anstechvorrichtung für die auf der Unterseite des Hülsebodens angebrachte Siegelfolie (23) versehen ist.
- 30 33 Kartusche nach Anspruch 1 für eine wässrige Flüssigkeit, bestehend aus einem formstabilen Behälter (5) aus Polypropylen mit einem Stopfen (7) aus Polypropylen und mit einem im Behälter (5) befindlichen kollabierbaren Beutel (6) aus
- 35 Polyethylen, wobei

- die steife Hülse (4) aus Kunststoff, bevorzugt aus Polypropylen, besteht, und
- die Öffnung (22) im Boden der steifen Hülse (4) eine Bohrung ist, und
- der Stopfen (7) für den formstabilen Behälter (5) mit einem Eintauchstutzen (17) versehen ist, der an seinem Ende mit einer gegen die Achse des Eintauchstutzens geneigten Membran (18) verschlossen ist, und der eine als Preßpassung ausgebildete dicht abschließende zentrierte Führung für den Entnahmestutzen (15) bildet, und der mit dem formstabilen Behälter durch eine Schnappverbindung verbunden ist, und
- die lösbare Steckverbindung zwischen Kartusche (1) und Anschlußteil (2) des Entnahmegerätes als Schnappverbindung ausgebildet ist, bei der Schnapphaken (19) im Anschlußteil (2) des oberen Geräteteils vorhanden sind, die in die umlaufende Rille (11) im oberen Bereich der Kartusche (1) eingreifen, und
- die Innenseite des Bodens des aufsteckbaren Geräteteils (3) mit der federnden Anstechvorrichtung (25) für die Siegelfolie (23) auf der Unterseite des Hülsenbodens versehen ist.

- 34 Kartusche nach Anspruch 1 für eine alkoholische Flüssigkeit, bestehend aus einem formstabilen Behälter (5) aus Polypropylen mit einem Stopfen aus Polypropylen und mit einem im Behälter (5) befindlichen kollabierbaren Beutel (6) aus Polyethylen, wobei
- die steife Hülse (4) aus Metall, bevorzugt aus Aluminium, besteht, und
 - der mit einem Eintauchstutzen (17) versehene Stopfen (7) für den formstabilen Behälter (5) an seinem Ende mit einer gegen die Achse des Eintauchstutzens geneigten Membran (18) verschlossen ist, und
 - der Stopfen (7) mit einer als Preßpassung ausgebildeten dicht schließenden zentrierte Führung für den Entnahmestutzen (15) versehen ist, und
 - der Stopfen (7) mit dem formstabilen Behälter (5) durch die Hülse (4) unlösbar verbunden ist, und
 - die lösbare Steckverbindung zwischen Kartusche (1) und Anschlußteil (2) des Entnahmegerätes als Schnappverbindung ausgebildet ist, bei der Schnapphaken (19) im Anschlußteil (2) des Entnahmegerätes vorhanden sind, die in die umlaufende Rille (11) im oberen Bereich der Kartusche eingreifen, und
 - im Boden der steifen Hülse (4) ein Einsatz (26) mit einer Mikroöffnung (27) vorhanden ist, und die Mikroöffnung mit einer Bohrung (28) in der steifen Hülse (4) in Verbindung steht, und
 - die Innenseite des Bodens des aufsteckbaren Geräteteils (3) mit der federnden Anstechvorrichtung (25) für die Siegelfolie (23) auf der Unterseite des Hülsenbodens versehen ist.

35 Kartusche nach den Ansprüchen 1, 33 und 34, wobei

- die Flüssigkeit einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff enthält.

36 Kartusche nach den Ansprüchen 1 und 33 bis 35 für eine medizinische Flüssigkeit, wobei

- die medizinische Flüssigkeit einen oder mehrere der Wirkstoffe Berotec (Fenoterol-Hydrobromid; 1-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-ethyl]-amino]-ethanol-hydrobromid), Atrovent (Ipratropiumbromid), Berodual (Kombination aus Fenoterol-Hydrobromid und Ipratropium-bromid), Salbutamol, Salbutamolsulfat, Combivent, Oxivent (Oxitropiumbromid), Ba 679 (Tiotropiumbromid), BEA 2108 (Di-(2-thienyl)-glykolsäuretropenolester), Flunisolid, Budesonid, Beclomethason enthält.

37 Verwendung der Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 36, enthaltend eine medizinische Flüssigkeit, zur Erzeugung eines Aerosols mittels eines Zerstäubers.

38 Verwendung der Kartusche nach den Ansprüchen 1 bis 37, enthaltend eine medizinische Flüssigkeit, zur Erzeugung eines inhalierbaren Aerosols zur Behandlung von Krankheiten.

1/4

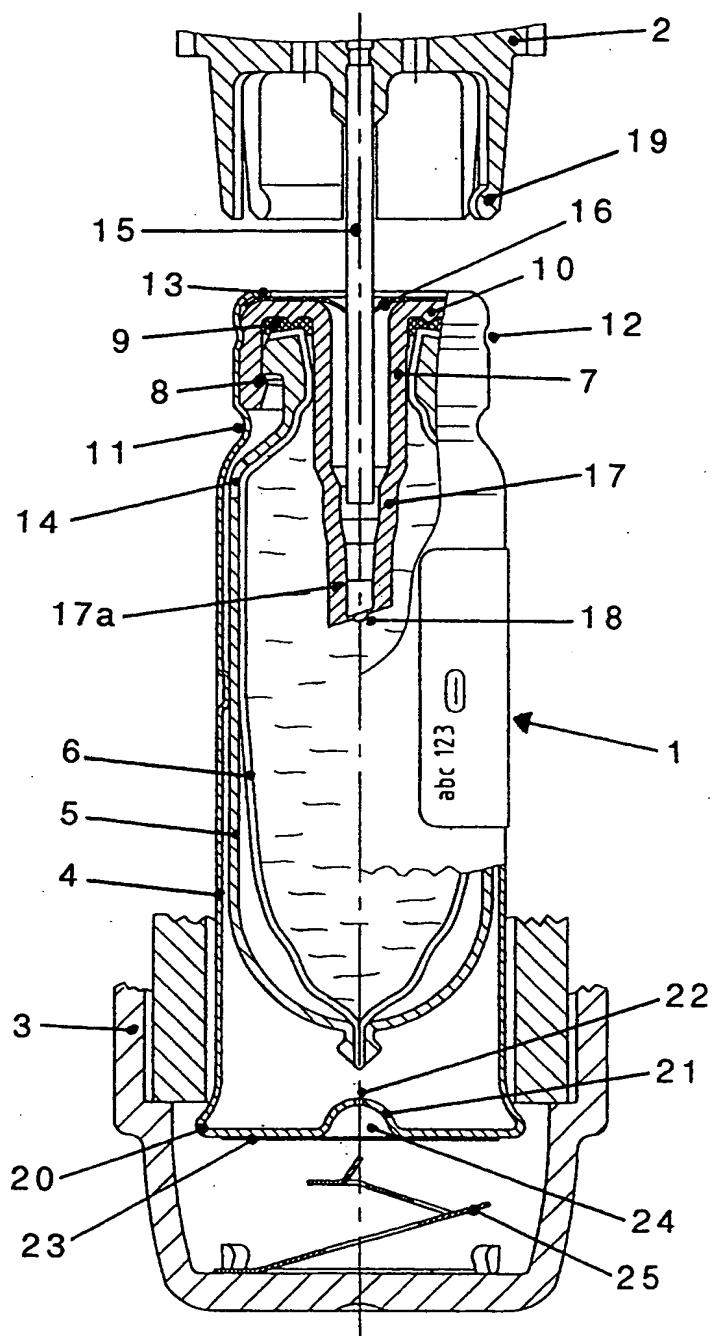


Fig. 1

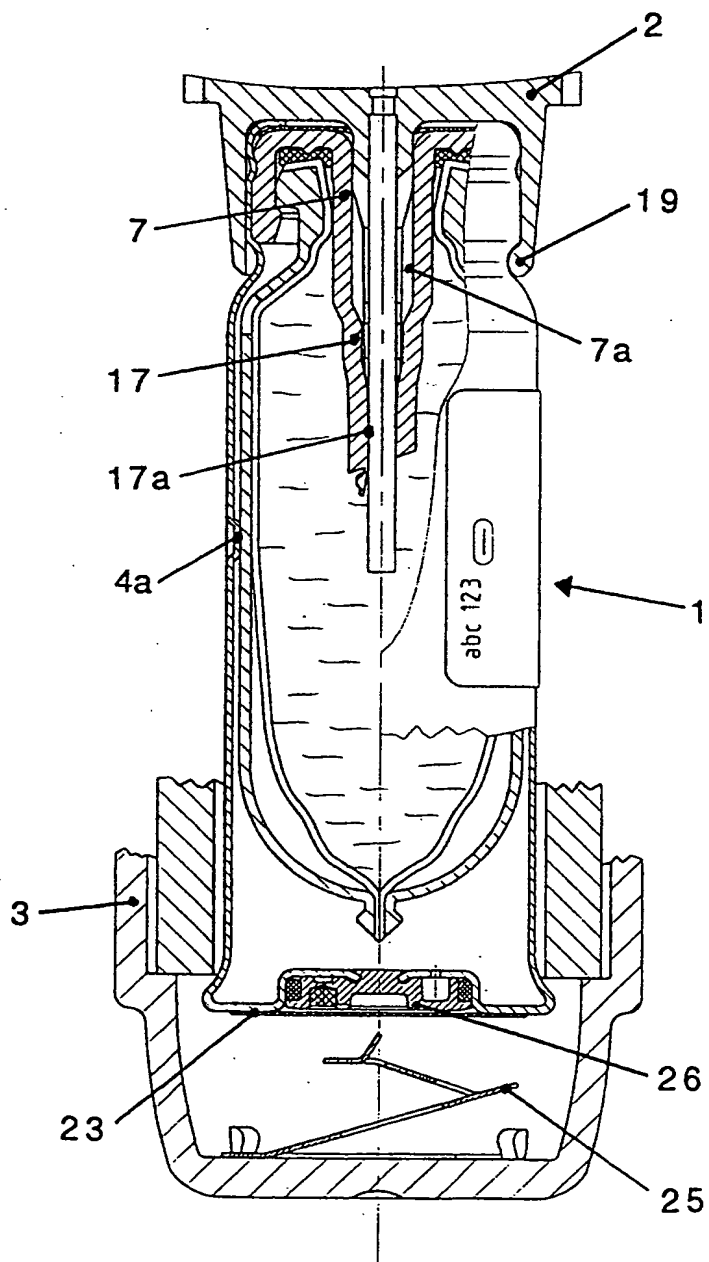


Fig.2

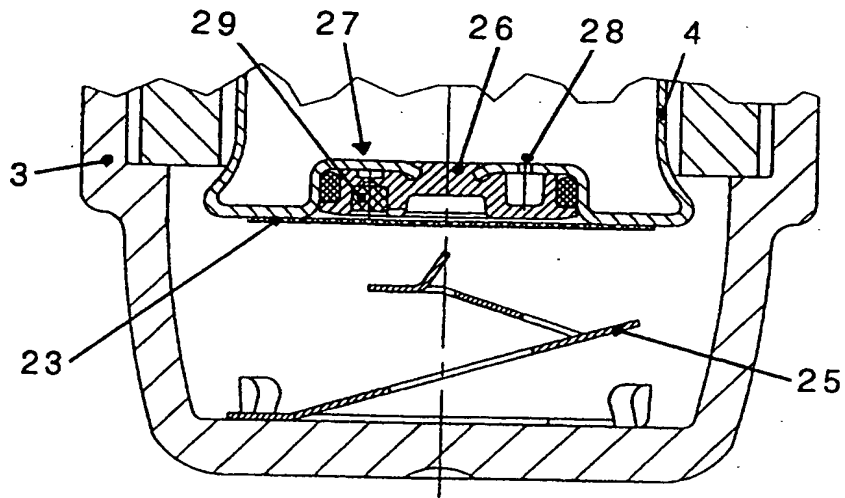


Fig.3a

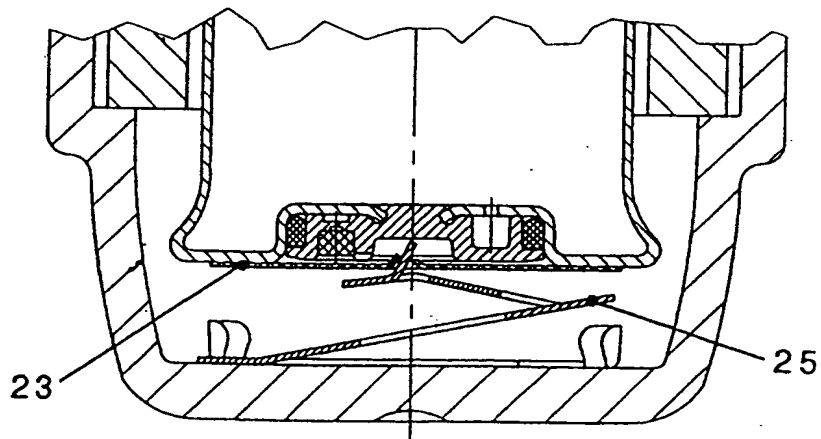


Fig.3b

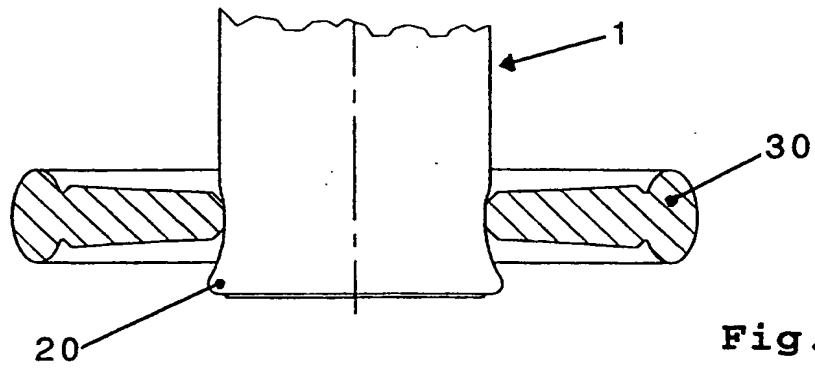


Fig. 4a

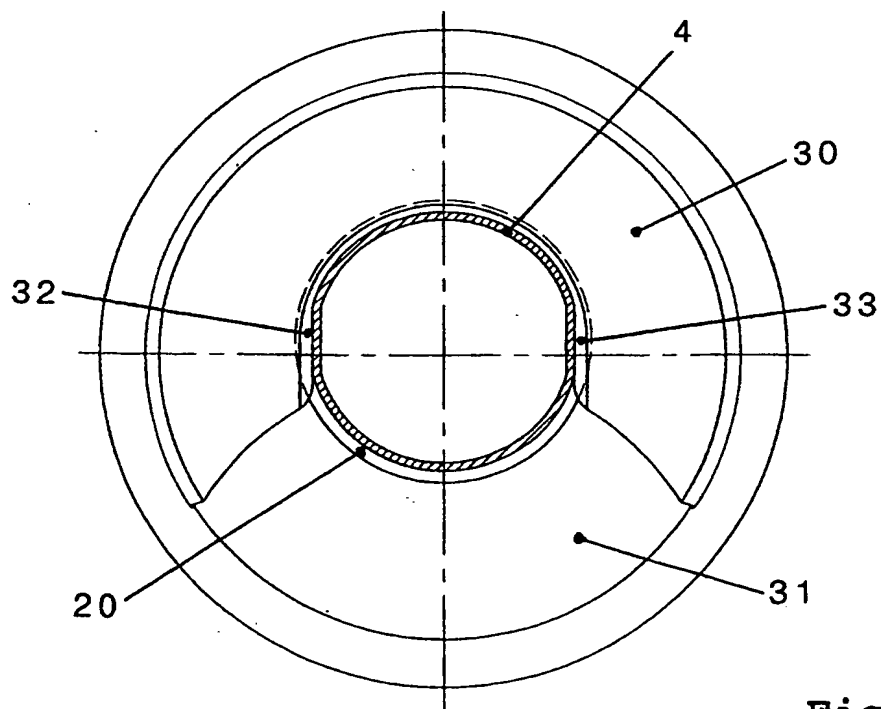


Fig. 4b

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.